

Э.Х.Анаев, С.Н.Авдеев, А.Г.Чучалин

Исследование pH конденсата выдыхаемого воздуха при воспалительных заболеваниях легких

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

E.Kh.Anaev, S.N.Avdeev, A.G.Chuchalin

Investigation of pH of the exhaled breath condensate in inflammatory lung diseases

Summary

Investigation of inflammatory markers in the exhaled breath condensate (EBC) is a non-invasive method for evaluation and monitoring of bronchopulmonary inflammation. Endogenous oxidative processes in the airways can be evaluated by pH measurement in the EBC. We examined 153 healthy volunteers (of them, 51 smokers) and 615 patients with lung pathology (of them, 131 asthma (BA) patients, 205 COPD patients, 43 patients with bronchiectasis, 72 patients with idiopathic lung fibrosis (ILF), 142 pneumonia patients, and 42 cystic fibrosis patients). EBC was collected with ECoScreen equipment (Erich Jaeger, Germany) using a standardized method. The EBC pH was measured using the f32 PH-meter (Beckman, USA) with a glass microelectrode. The average ECB pH was 6.16 ± 0.52 in BA, 6.35 ± 0.56 in COPD, 6.13 ± 0.46 in bronchiectasis, 5.98 ± 0.30 in ILF, 5.96 ± 0.37 in pneumonia, and 6.35 ± 0.23 in cystic fibrosis. It was significantly lower than in the healthy volunteers (6.97 ± 0.31 , $p < 0.0001$). In patients with exacerbation of BA and COPD ECB pH was considerably lower compared with those in stable condition. A reliable growth of pH was noted in pneumonia patients after treatment of the disease. There was a correlation between ECB pH and severity of fibrotic and inflammatory disorders of lung tissue according to HRCT ($r = -0.62$, $p = 0.01$), lung diffusing capacity ($r = 0.51$, $p = 0.01$), Tiffeneau index ($r = 0.68$, $p = 0.004$) in ILF. Therefore, the ECB pH is a distinct marker of the airway inflammatory severity in lung pathology. The ECB pH monitoring can assess the inflammatory activity and efficacy of anti-inflammatory therapy in lung diseases.

Резюме

Измерение маркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) является неинвазивным методом оценки и мониторинга воспалительного процесса в бронхолегочной системе. Эндогенные окислительные процессы дыхательных путей можно определять с помощью измерения pH КВВ. С целью оценки уровня pH КВВ были обследованы 153 здоровых добровольцев, из них — 51 курильщик и 615 пациентов с заболеваниями легких (131 — с бронхиальной астмой (БА), 205 — с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 43 — с бронхоэктазами, 72 — с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА), 142 — с пневмонией, и 22 — с муковисцидозом). КВВ собирали стандартизованным методом с помощью аппарата ECoScreen ("Erich Jaeger", Германия). Уровень pH КВВ определяли с помощью f32 pH-метра ("Beckman", США) со стеклянным микроэлектродом. Средний уровень pH КВВ у больных БА составил $6,16 \pm 0,52$, ХОБЛ — $6,35 \pm 0,56$, бронхоэктазами — $6,13 \pm 0,46$, ИФА — $5,98 \pm 0,30$, пневмонией — $5,96 \pm 0,37$, муковисцидозом — $6,35 \pm 0,23$, и был значительно ниже, чем у здоровых людей ($6,97 \pm 0,31$; $p < 0,0001$). При обострении БА и ХОБЛ уровень pH КВВ был достоверно ниже, чем при ремиссии этих заболеваний. После лечения у больных пневмонией обнаружен достоверный прирост значения pH. При ИФА обнаружена корреляционная связь уровня pH КВВ со степенью фиброзно-воспалительных изменений паренхимы легких при КТВР ($r = -0,62$; $p = 0,01$), с общей диффузией легких ($r = 0,51$; $p = 0,01$) и с индексом Тиффно ($r = 0,68$; $p = 0,004$). Таким образом, pH КВВ является четким маркером активности воспаления в дыхательных путях при патологии органов дыхания. Динамическое определение уровня pH КВВ при заболеваниях легких можно использовать для оценки степени выраженности воспаления и эффективности проводимого противовоспалительного лечения.

Развитие неинвазивных методов диагностики является перспективным направлением медицины. В последние 5 лет внимание исследователей привлечено к анализу конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), и эта тема активно разрабатывается в мировой практике. Сбор КВВ, в отличие от традиционных методов получения секрета из нижних отделов дыхательных путей, включая индуцированную мокроту, является безопасным неинвазивным методом, не оказывающим влияния на состав получаемого образца и функцию легких [4, 13, 21].

Большинство болезней легких, включая бронхиальную астму (БА), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктазы, муковисцидоз и идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА), характеризуются воспалительным процес-

сом и оксидативным стрессом [22, 24]. Измерение уровня pH КВВ является неинвазивным методом оценки кислотно-щелочного состояния дыхательных путей при патологии легких. Предполагается, что уровень pH может также являться биомаркером пневмонии.

Целью настоящей работы явились исследование уровня pH КВВ при воспалительных заболеваниях легких и оценка связи этого показателя с клиническим течением болезней органов дыхания.

Материал и методы

Обследованы 153 здоровых добровольцев в возрасте 17–46 лет и 615 больных с различными воспалительными заболеваниями легких.

Таблица 1
Характеристика обследованных групп

Группы	n	Пол, муж. / жен.	Средний возраст, лет	Курящие / экс-курильщики
Здоровые добровольцы	102	53 / 49	23,7 ± 5,6	–
Здоровые курильщики	51	31 / 20	23,5 ± 3,6	51 / 0
БА	131	62 / 69	51,6 ± 14,3	36 / 16
ХОБЛ	205	169 / 36	61,5 ± 10,4	102 / 66
Пневмония	142	96 / 46	44,2 ± 16,0	95 / 4
ИФА	72	14 / 58	56,2 ± 9,8	9 / 4
Бронхоэктазы	43	20 / 23	52,7 ± 15,1	8 / 4
Муковисцидоз	22	10 / 12	21,8 ± 4,4	0 / 1

Распределение обследованных групп по полу, возрасту и статусу курения приведено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, 102 из 153 обследованных здоровых добровольцев не курили и не имели патологии органов дыхания ни в момент обследования, ни в анамнезе, 51 были курильщиками с индексом курящего человека (ИКЧ) > 1 пачко-лет. В данной группе при спирометрии нарушений легочной функции не выявлено.

У 131 из обследованных пациентов в возрасте от 17 до 78 лет была БА, у 75 из них — в стадии обострения заболевания, у 56 — в стадии ремиссии. Из 205 обследованных пациентов с ХОБЛ (возраст — 39–87 лет) стадия обострения была диагностирована у 124, а стадия ремиссии — у 81 больного. С внебольничной пневмонией (ВП) среднетяжелого течения, преимущественно долевой, обследованы 142 пациента в возрасте от 17 до 78 лет. 43 пациента были с бронхоэктазами (40 — со вторичными бронхоэктазами, 3 — с бронхоэктатической болезнью), возраст их колебался от 20 до 73 лет. С диагнозом ИФА были обследованы 72 пациента в возрасте 32–79 лет. С легочно-кишечной формой муковисцидоза обследованы 22 пациента в возрасте от 17 до 31 года, среди них с обострением муковисцидоза были 10 больных, 12 человек находились вне обострения заболевания.

КВВ у всех обследуемых собирали в утренние часы после двукратного ополаскивания ротовой полости водой. Пациентам перед сбором КВВ не проводились исследование функции внешнего дыхания (ФВД), а также фибробронхоскопия и провокационные тесты со специфическими и неспецифическими веществами — за неделю.

Для сбора КВВ использовался аппарат *ECoScreen* ("Erich Jaeger", Германия), снабженный клапанной системой, которая позволяет осуществлять вдох из окружающей атмосферы, а выдох — в устройство с конденсатором паров выдыхаемого воздуха, т. е. клапан не позволяет смешиваться вдыхаемому и выдыхаемому воздуху. Двухсторонний клапан используется также как уловитель слюны. Метод основывается на так называемом принципе противотока.

Сбор проводили в сидячем положении в течение 10 мин при спокойном дыхании обследуемого. Частота

дыхательных движений в большинстве случаев в среднем составила 15 в 1 мин. Для исключения носового дыхания использовали специальные зажимы для носа.

Больным БА, ХОБЛ и муковисцидозом измерение рН КВВ проводили в разные периоды течения болезни. Пациентам с ВП исследования осуществляли в динамике: исходно, на 4, 8 и 12-й дни стационарного лечения.

Определение рН КВВ проводили немедленно после получения образца. Для этого использовали ф32 рН-метр ("Beckman", США) со стеклянным микроэлектродом. Калибровку рН-метра осуществляли стандартными растворами с рН 4,00; 7,00 и 10,00. Измерения рН в образцах КВВ проводили 4-кратно, и полученные значения обрабатывали статистически для получения средней величины. Для анализа требовалось 0,3 мл КВВ.

Исследование ФВД включало в себя: проведение спирографии, бодиплетизмографии и исследование диффузионной способности легких, которые осуществляли с помощью прибора *MasterScreen Body* ("Erich Jaeger", Германия). При этом определяли общепринятые показатели легочной вентиляции, статические и динамические легочные объемы, структуру общей емкости легких, бронхиальное сопротивление, общую и удельную диффузионную способность легких. Исследование ФВД проводили в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [3]. Оценку полученных результатов осуществляли при сопоставлении данных с должными величинами, вычисленными по формулам, предложенным Европейским сообществом угля и стали [19], а их интерпретацию — с использованием методических рекомендаций [1, 2].

Степень выраженности фиброзно-воспалительных изменений при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) (*HRCT Alveolar Score*) у больных с ИФА оценивали по *E.A. Kazerooni* [11].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0 for Windows*. Все численные данные представлены как *mean ± SD* (среднее значение ± среднее квадратическое отклонение). Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяли при помощи парного t-критерия. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для выявления зависимости между показателями использовали линейный регрессионный анализ и метод Спирмена.

Результаты и их обсуждение

При сравнении уровня рН КВВ у здоровых людей и пациентов с болезнями органов дыхания оказалось, что уровень рН КВВ при всех заболеваниях легких был значимо ниже, чем у здоровых лиц группы контроля (табл. 2).

У здоровых лиц уровень рН составил в среднем $6,97 \pm 0,31$ и был достоверно выше, чем у здоровых

Таблица 2
Уровень pH КВВ в обследованных группах

Группы	n	pH ($m \pm SD$)	$\pm 95\% CI$
Здоровые добровольцы	102	$6,97 \pm 0,31$	6,91–7,04
Здоровые курильщики	51	$6,49 \pm 0,55^*$	6,33–6,65
БА	131	$6,16 \pm 0,52^*$	6,07–6,25
ХОБЛ	205	$6,35 \pm 0,56^*$	6,27–6,42
Пневмония	142	$5,96 \pm 0,37^*$	5,89–6,02
ИФА	72	$5,98 \pm 0,30^*$	5,91–6,05
Бронхоэктазы	43	$6,13 \pm 0,46^*$	5,98–6,27
Муковисцидоз	22	$6,35 \pm 0,23^*$	6,25–6,49

Примечание: * — $p < 0,0001$ по сравнению со здоровыми людьми.

курильщиков ($6,49 \pm 0,55$; $p < 0,0001$). Согласно литературным данным уровень pH у здоровых некурящих людей колеблется от 5,90 до 7,5 [15, 16, 18, 22]. Приводятся значимо высокие значения pH (от 7,4 до 8,8) при его измерении после деаэрации аргоном или другим газом, не содержащим углекислоту [6, 7, 10, 14, 23].

Наименьшие значения pH обнаружены у больных пневмонией (в период разгара заболевания) и у пациентов с ИФА ($5,96 \pm 0,37$ и $5,98 \pm 0,30$ соответственно; $p < 0,0001$ по сравнению со здоровым контролем) (рис. 1). Не выявлено достоверных различий между уровнем pH у здоровых курильщиков и больных ХОБЛ ($6,49 \pm 0,55$ и $6,35 \pm 0,56$ соответственно; $p = 0,078$).

При исследовании уровня pH КВВ у больных с обострением БА и ХОБЛ обнаружены значимо низкие значения этого показателя по сравнению с ремиссией этих заболеваний (табл. 3). У больных с обострением БА средний уровень pH КВВ составил $6,07 \pm 0,47$, а в период ремиссии — $6,39 \pm 0,49$



Рис. 1. Уровень pH КВВ у здоровых людей и больных различными заболеваниями органов дыхания:

* — $p < 0,0001$ по сравнению со здоровыми людьми

($p = 0,00035$). При обострении ХОБЛ уровень pH КВВ также был значимо ниже, чем в период ремиссии заболевания ($6,14 \pm 0,50$ и $6,46 \pm 0,55$ соответственно; $p = 0,00007$). В нашем исследовании не обнаружено различий в уровне pH КВВ у больных муковисцидозом в стадии обострения и вне обострения заболевания ($6,36 \pm 0,23$ и $6,34 \pm 0,23$ соответственно; $p = 0,99$).

Наши результаты согласуются с литературными данными, в которых также демонстрируются значимо низкие показатели pH КВВ у взрослых пациентов и детей с БА в стадии обострения и ремиссии заболевания по сравнению со здоровым контролем, в т. ч. у пациентов, постоянно принимающих ингаляционные кортикостероиды [7, 17, 20]. J. Hunt et. al. показали, что у пациентов с обострением БА pH КВВ имеет значимо низкие значения по сравнению со здоровыми лицами группы контроля ($5,23 \pm 0,21$ против $7,65 \pm 0,20$; $p < 0,001$) и нормализуется при лечении кортикостероидами [10]. Причем с утяжелением течения заболевания уровень pH КВВ становится еще ниже [14].

По мнению ряда исследователей, уровень pH КВВ у взрослых больных и детей со стабильным или нестабильным течением БА достоверно не отличается от здоровых лиц группы контроля [16, 18]. В последнее время появились работы, авторы которых связывают низкий уровень pH КВВ и респираторные симптомы, прежде всего кашель и бронхоспазм, с кислой аспирацией при гортанно-глоточном [9] и гастро-эзофагеальном рефлюксе [8, 17]. Однако данное предположение нуждается в проведении дальнейших исследований.

Также имеются противоречивые данные, показывающие значимо низкий уровень pH у больных со стабильным муковисцидозом и БА по сравнению со здоровыми субъектами [5, 12], в то время как при БА достоверно низкого значения pH не получено [18]. В 1 исследовании было показано, что уровень pH КВВ у больных со стабильным муковисцидозом достоверно ниже, чем у здоровых лиц группы контроля, и становится еще ниже у пациентов с обострением заболевания. При антибиотикотерапии уровень pH КВВ у больных муковисцидозом достоверно повышается [22].

Таблица 3
Уровень pH КВВ у больных БА, ХОБЛ и муковисцидозом в разные периоды течения заболевания

Группы	n	pH ($m \pm SD$)	$\pm 95\% CI$
БА	131	$6,16 \pm 0,52$	6,07–6,25
стадия обострения	75	$6,07 \pm 0,47$	5,96–6,18
стадия ремиссии	56	$6,39 \pm 0,49^*$	6,26–6,53
ХОБЛ	205	$6,35 \pm 0,56$	6,27–6,42
стадия обострения	124	$6,14 \pm 0,50$	6,05–6,23
стадия ремиссии	81	$6,46 \pm 0,55^*$	6,34–6,58
Муковисцидоз	22	$6,35 \pm 0,23$	6,25–6,45
стадия обострения	10	$6,36 \pm 0,23$	6,20–6,53
вне обострения	12	$6,34 \pm 0,23$	6,19–6,48

Примечание: * — $p < 0,0005$ по сравнению со стадией обострения заболевания.

Таблица 4
Динамика уровня pH КВВ у больных пневмонией

Время	pH ($m \pm SD$)	$\pm 95\% \text{ CI}$	p
Исходно	$5,85 \pm 0,24$	5,74–5,96	–
Через 4 дня	$5,96 \pm 0,27$	5,84–6,09	0,168
Через 8 дней	$6,13 \pm 0,23$	6,03–6,24	0,00006
Через 12 дней	$6,09 \pm 0,18$	6,01–6,17	0,0026

Таким образом, обострение ХОБЛ сопровождается меньшим снижением значений pH КВВ по сравнению с обострением БА. Измерение pH КВВ при муковисцидозе, по нашему исследованию, не имеет диагностического значения в оценке обострения воспалительного процесса. Эти данные не согласуются с имеющимися в литературе данными, показывающими значимо низкие показатели pH у больных с обострением муковисцидоза по сравнению со стабильным течением заболевания [5, 18, 22].

Достаточно интересные данные получены при оценке уровня pH у 21 больного с неосложненной ВП в процессе лечения. Исходно выявлялись очень низкие показатели pH КВВ — от 5,40 до 6,29 (в среднем — $5,85 \pm 0,24$). При определении этого показателя на 4-й день лечения в стационаре отмечалась тенденция к повышению до $5,96 \pm 0,27$ ($p = 0,17$), а на 8-й день — достоверное увеличение в среднем до $6,13 \pm 0,23$ ($p < 0,0001$). На 12-й день лечения уровень pH КВВ составил $6,09 \pm 0,18$, при сравнении с исходным значением разница также достоверная ($p = 0,0026$). Таким образом, увеличение значения pH КВВ при пневмонии является определяющим показателем при оценке эффективности проводимого лечения.

Было показано, что существуют достоверные различия между уровнем pH КВВ у больных пневмонией в различные периоды лечения (табл. 4), причем статистически достоверные изменения выявляются лишь с 8-го дня пребывания больных в стационаре.

Следует отметить, что уровень pH остается еще низким в фазе стабильного течения легочных забо-

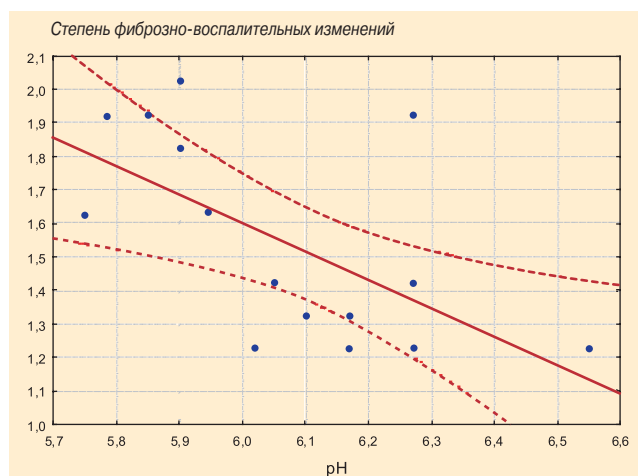


Рис. 2. Корреляция между уровнем pH КВВ и объемом поражения легких при КТВР у больных ИФА ($r = -0,6160$)

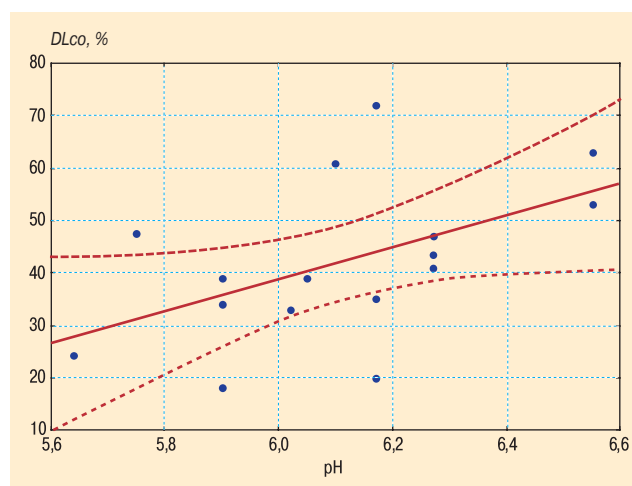


Рис. 3. Корреляция между уровнем pH КВВ и общей диффузией легких у больных ИФА ($r = 0,51023$)

леваний, а также у больных пневмонией в период клинического выздоровления, не достигая значений здоровых лиц группы контроля. Это можно объяснить расстройствами кислотно-щелочного равновесия при отсутствии активного воспалительного процесса в дыхательных путях на момент обследования пациентов с той или иной легочной патологией.

При проведении корреляционного анализа у 21 больного ИФА была обнаружена достоверная корреляционная связь между уровнем pH КВВ и степенью фиброзно-воспалительных изменений паренхимы легких при КТВР грудной клетки ($r = -0,62$; $p = 0,01$) (рис. 2) и с общей диффузией легких ($r = 0,51$; $p = 0,01$) (рис. 3), а также с индексом Тиффно ($\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$) ($r = 0,68$; $p = 0,004$). При других заболеваниях легких корреляции между уровнем pH КВВ и показателями ФВД не обнаружено.

Выводы

1. Показатель pH является четким маркером активности воспаления в дыхательных путях у всех больных с патологией органов дыхания.
2. Чем больше выражен воспалительный процесс в легочной ткани, тем выше ацидоз КВВ.
3. Динамическое определение уровня pH КВВ при большинстве заболеваний органов дыхания (пневмония, БА, ХОБЛ) можно использовать для оценки степени выраженности воспаления и эффективности проводимого противовоспалительного лечения.

Литература

1. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Котеков Ю.М., Тер-Погасян П.А. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. Л.; 1986.
2. Кузнецова В.К., Клемент Р.Ф., Котеков Ю.М. и др. Критерии оценки нарушений механических свойств аппарата вентиляции на основе исследования отношений

- поток—объем и состояния объемов легких: Метод. рекомендации. Л.; 1988.
3. Стандартизация тестов исследования легочной функции. Пульмонология 1993; прилож.: 1–92.
 4. Baraldi E., Ghiro L., Piovon P. *et al.* Safety and success of exhaled breath condensate collection in asthma. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88 (4): 358–360.
 5. Carpagnano G.E., Barnes P.J., Francis J. *et al.* Breath condensate pH in children with cystic fibrosis and asthma: a new noninvasive marker of airway inflammation? *Chest* 2004; 125 (6): 2005–2010.
 6. Carpagnano G.E., Foschino Barbaro M.P., Resta O. *et al.* Exhaled markers in the monitoring of airways inflammation and its response to steroid's treatment in mild persistent asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 519 (1–2): 175–181.
 7. Carraro S., Folesani G., Corradi M. *et al.* Acid-base equilibrium in exhaled breath condensate of allergic asthmatic children. *Allergy* 2005; 60 (4): 476–481.
 8. Effros R.M., Su J., Casaburi R. *et al.* Utility of exhaled breath condensates in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11: 135–139.
 9. Hom S., Smith A., Bunyan D. *et al.* Identification of laryngopharyngeal reflux and acid aspiration using exhaled breath condensate pH. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (suppl. 49): A3156.
 10. Hunt J.F., Fang K., Malik R. *et al.* Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 694–699.
 11. Kazerooni E.A., Martinez F.J., Flint A. *et al.* Thin section CT obtained at 10 mm increments versus three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169: 977–983.
 12. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Effects of corticosteroids on noninvasive biomarkers of inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1: 191–199.
 13. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1693–1722.
 14. Kostikas K., Papatheodorou G., Ganas K. *et al.* pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (10): 1364–1370.
 15. Lehmann C., Rothe M., Becher G. Breathing pattern and exhaled breath condensate sampling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (9): A50.
 16. MacGregor G., Ellis S., Andrews J. *et al.* Breath condensate ammonium is lower in children with chronic asthma. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 271–276.
 17. Niimi A., Nguyen L.T., Usmani O. *et al.* Reduced pH and chloride levels in exhaled breath condensate of patients with chronic cough. *Thorax* 2004; 59 (7): 608–612.
 18. Ojoo J.C., Mulrennan S.A., Kastelik J.A. *et al.* Exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in allergic asthma and in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60 (1): 22–26.
 19. Quanjer Ph.H., Dalhuijsen A., Van Zomeren B.C. Summary equations of reference values. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1983; 19 (suppl. 5): 45–51.
 20. Rosias P.P., Dompeling E., Hendriks H.J. *et al.* Exhaled breath condensate in children: pearls and pitfalls. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2004; 15 (1): 4–19.
 21. Sznajder J.I., Fraiman A., Hall J.B. *et al.* Increased hydrogen peroxide in the expired breath of patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1989; 96: 606–612.
 22. Tate S., MacGregor G., Davis M. *et al.* Airways in cystic fibrosis are acidified: detection by exhaled breath condensate. *Thorax* 2002; 57 (11): 926–929.
 23. Vaughan J., Ngamtrakulpanit L., Pajewski T.N. *et al.* Exhaled breath condensate pH is a robust and reproducible assay of airway acidity. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 889–894.
 24. Wood L.G., Gibson P.G., Garg M.L. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 177–186.

Поступила 03.11.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.24-002-008.7-074